

· 老年人睡眠障碍专栏 ·

心力衰竭合并陈-施呼吸研究进展

丁 宁, 张希龙, 王 虹

(南京医科大学第一附属医院呼吸科, 南京 210029)

【摘 要】 陈-施呼吸(CSR)是中枢性睡眠呼吸紊乱的一种形式,以潮气量周期性渐进性减弱-消失-增强为特征。CSR最多见于心力衰竭患者,但也可见于急性肺水肿恢复期、进展性肾衰、中枢性神经系统损伤患者。重度心力衰竭可能是CSR最重要的危险因素,而CSR反过来也会增加心力衰竭患者的发病率和死亡率。

【关键词】 陈-施呼吸; 呼吸睡眠紊乱; 心力衰竭

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2011) 01-0021-04

Heart failure complicated with Cheyne-Stokes respiration

DING Ning, ZHANG Xilong, WANG Hong

(Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

【Abstract】 Cheyne-Stokes respiration (CSR) is a form of central sleep-disordered breathing, in which central apneas and hypopneas alternate with periods of hyperventilation, producing a waxing and waning pattern of tidal volume. CSR is seen mostly in patients with heart failure but also has been described in patients recovering from acute pulmonary edema, advanced renal failure, and central nervous system lesions. Severe congestive heart failure seems to be the most important risk factor of CSR. The presence of CSR is associated with increased mortality and morbidity in patients with heart failure.

【Key words】 Cheyne-Stokes respiration; sleep disordered breathing; heart failure

John Cheyne 和 William Stokes 分别于 1918 年和 1854 年观察到严重心衰心力衰竭(heart failure, HF)患者出现特殊的呼吸模式,并首次描述了这种周期性呼吸模式^[1],后被定义为陈-施呼吸(Cheyne-Stokes Respiration, CSR)。HF,尤其是左心收缩功能障碍时,CSR的并发率很高,而CSR则可能在HF恶化方面起关键性作用。

1 流行状况

大量的临床以及流行病学的研究证实, HF 患者很多合并有睡眠呼吸障碍(sleepdisordered breathing, SDB)。例如, Oldenburg 等^[2]观察 700 例左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40%的 HF 患者,发现 76% 的存在 SDB,其中 40%为中枢性睡眠呼吸暂停(central sleep apnea, CSA), 36%为阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)。Ferrier 等^[3]研究了非住院稳定性 HF 患者的 SDB 的发病率和类型,发现 53%的存在 OSA, 15%的存

在 CSA,且房颤和严重左心功能损害会增加 SDB(特别是 CSA)的风险。

然而,由于(1) SDB 多种多样,包括阻塞性和中枢性,它们的发病率及合并率并不同;(2)不同的研究者使用的评价方法和诊断方法不尽相同;(3)患者 HF 类型不同,且严重程度也不一致;(4)至今没有一个全球多中心的调查结果,并且有很多国家对此未足够重视,患者未得到诊断。因此,我们对其流行状况、临床特点并不十分清楚。

Sin 等^[4]研究了 450 名充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)患者,发现发生 CSA 的危险因素为男性、房颤、年龄>60 岁、低二氧化碳分压(清醒状态下 PaCO₂<38 mmHg)。最近, Brack 等^[5]观察了 50 例因急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)住进心脏 ICU 监护室的患者,第 3.1(±2.4)天行整夜多导睡眠图监测,显示合并 SDB 率较高,其中睡眠呼吸暂停指数(apnea hypopnea index, AHI) ≥ 10 占 56%, ≥ 20 占 44%,且 CSR 患者 LVEF 显著低于

无 CSR 者。6 个月之后对 AHI>10 的患者(21 人)随访,发现 OSA-AHI 没有变化,但 CSA-AHI、平均中枢睡眠呼吸暂停时间、合并 CSA 患者的人数均显著减少。CSA 随 ACS 的好转而好转,说明 CSA 可能是由 ACS 引起,而 OSA 则可能是 ACS 的危险因素。由此可见,SDB 可能由 HF 引起,也可能引起 HF。SDB 的出现,无论一开始是 OSA 还是 CSA,都会对已存在病变的心脏增加额外负担,从而使心功能更加恶化,增加患者的死亡率,并且会降低患者的生存质量。

2 CSR 的病理生理

HF 本身就是导致 CSR 的一个重要因素。进展性 HF 患者,其心脏 LVEF 只有 35%~40%,会产生严重肺淤血、肺水肿,刺激 J 受体,最终导致过度通气。当 PaCO_2 水平降至呼吸暂停阈值以下,便触发了中枢性呼吸暂停。此时中枢对呼吸肌的驱动停止,呼吸也因此停止, PaO_2 水平下降, PaCO_2 水平升高。 PaCO_2 水平升高超过暂停阈值,机体便会通过过度通气来纠正低 PaCO_2 ,然而这又会带来低 PaCO_2 ,又引起新一周期的呼吸暂停和过度通气,如此反复^[6]。

进展期 HF 患者 PaCO_2 水平常常处于较低状态,接近呼吸暂停阈值;低氧血症会引起微觉醒,导致过度通气,从而引起中枢性呼吸暂停。低通气对 HF 患者发生 CSR 起重要决定作用,而循环延迟很大程度上决定了 CSR 周期的长度。仰卧位会加重肺淤血,刺激感受器,激发过度通气,其他因素如上气道不稳定性,会导致患者仰卧位睡眠时会缺氧加重缺氧。血压和心率不稳定情况类似,在过度通气的顶峰和暂停的最低谷最严重。心衰合并 CSR 患者的交感神经兴奋性增强,表现为血液和尿液中儿茶酚胺和脑钠肽水平升高。

“控制增益”是解释 HF 合并 CSR 的一个新理论。Lorenzi-Filho 等^[7]提出一个数学模型,模拟控制系统、被控系统、反馈环路,来解释 CSR 的病理生理机制。被调控因素为 PaO_2 和 PaCO_2 。在此调控环路中对调控因素的反应及纠正(通过通气功能)称为环路增益。环路增益受 3 个因素影响:控制增益、受控增益、被控因素的改变和纠正效应的时间延迟。化学感受器实现了控制增益,化学感受器的敏感性增加和调控幅度的放大都会导致过度通气和呼吸不稳定。受控增益发生在受控系统(受控因素),取决于人体肺和血液中 O_2 和 CO_2 的含量。因此,肺活量低更不容易纠正 O_2 和 CO_2 的改变,会增

加呼吸不稳定性。

3 临床表现

进展期 HF 和 SDB 有很多相似的症状(失眠、睡眠质量差、白天嗜睡、阵发性夜间呼吸困难、易疲劳),HF 合并 CSR 患者体质量指数(body mass index, BMI)常低于 HF 合并 OSA 患者^[4]。通过血气分析可以发现 CSR 患者 PaCO_2 低于正常值和由此导致的过度通气。夜间脉氧饱和度监测也可发现氧饱和度显著下降。一般而言,对有症状的 HF 患者都进行 CSR 风险评估。心功能评估显示右心功能显著下降和 LVEF 低于 40% 的风险较高^[8]。

4 CSR 的治疗

对 HF 合并 CSR 的处理已达成共识。最理想的方法是通过去除各种危险因素(如糖尿病、高血压、高血脂)来预防 HF。对 HF 的治疗包括药物治疗、长期氧疗、正压通气治疗、伺服通气治疗、外科治疗、心脏同步治疗等。

4.1 药物治疗

药物治疗 HF 不仅在于改善 SDB,而且是治疗心功能不全的基础,能提高患者的生存率。髓袢利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、地高辛、螺内酯是治疗心衰最常用的药物。

茶碱类是磷酸二酯酶抑制剂,在临床上应用已超过 40 余年,但其治疗 CSR 的机制尚不清楚。HF 患者腺苷水平增高,会产生呼吸抑制,茶碱类药物可通过占据中枢神经系统嘌呤受体而产生激动呼吸的作用^[9]。茶碱类可导致过度通气,这样防止了 PaCO_2 升高,但也因此在治疗 CSR 上受到限制。此类药物可能增加了中枢化学感受器对 PaCO_2 的敏感性,使低通气变成过度通气。一系列的研究均证实口服茶碱可有效治疗心衰患者的 CSR,体现在减少中枢性呼吸暂停指数和提高夜间氧饱和度^[10,11]。然而,也要注意,茶碱可能会导致心律失常,会对本身很差的左心室功能产生进一步损害^[12]。我们需要一个大样本、长期的、随机对照的研究来弄清楚口服茶碱治疗心衰患者 CSR 的安全性、剂量、时间等。

碳酸酐酶主要分布在大脑、肾脏、血管内皮系统、红细胞、外周和中枢化学感受器中。乙酰唑胺是一种有弱利尿作用碳酸酐酶抑制剂,根据使用方法和部位、时间及剂量不同,其作用也不尽相同。

乙酰唑胺对中枢和外周感受器的作用复杂,具体机制尚不十分明确。乙酰唑胺可抑制碳酸酐酶,从而引起了轻微的代谢性酸中毒,这样刺激了中枢神经系统,产生过度通气,从而降低 PaCO_2 , 升高 PaO_2 。同时,乙酰唑胺还可使中枢和外周化学感受器敏感性下降。现在这两种药物都不作为一线药物治疗 HF 合并 CSR。

4.2 氧疗和 CO_2 吸入疗法

氧疗可抑制周期性呼吸,对非高碳酸血性 CSR 有效。有研究显示,家庭氧疗可使重度 CSR 改善为中度,降低交感神经兴奋性(表现为降低儿茶酚胺水平),提高左室功能和生活质量,但是另外的研究并没有发现这些效果^[13,14]。由于没有一致的研究结果证实氧疗对心功能和长期临床预后的确切作用,长期氧疗不被作为治疗 HF 合并 CSR 的标准方法。

有学者对吸入低浓度 CO_2 治疗低碳酸血症呼吸暂停作用进行了研究^[15],但此项研究样本量比较小,且这种治疗的潜在副作用不明确,因此,这种方法也已经不推荐使用了。

4.3 气道正压通气治疗

持续气道正压通气治疗(continuous positive airway pressure, CPAP)是治疗急性肺水肿安全有效的方法,同时也被用来治疗 HF 合并 SDB(包括 OSA 和 CSA)。CPAP 治疗不仅能改善 LVEF、AHI 和白天嗜睡,还可以改善睡眠质量、觉醒指数、循环时间、ESS 评分、NYHA 心功能分级^[16]。Kasai 等^[17]对比了 CPAP 和 BPAP 治疗效果,发现均能显著改善患者的睡眠质量、白天疲倦、循环时间、NYHA 分级,且能耐受治疗。该研究小组还发现对 CPAP 没反应的患者通常显著低 PaCO_2 和高血浆脑利钠肽水平^[18]。然而 Buckle 等^[19]认为短期经鼻 CPAP 没有明显改善 CSR、夜间缺氧、睡眠质量、白天嗜睡,并且很多病人患者不能耐受 CPAP 治疗。

近期,一个评价 CPAP 对 HF 合并 CSR 的治疗及降低发病率和死亡率作用的多中心研究(CANPAP)^[20],将 258 名 HF 合并 CSR 患者随机分到 CPAP(治疗组)和对照组(非治疗组),进行观察。治疗前两组在年龄、性别、种族、BMI、HF 病因和严重程度、房颤频率、LVEF、6min 步行距离、中枢性 AHI 无差异。结果显示,CPAP 治疗可显著改善氧减程度和 LVEF, AHI 降低 53%,然而住院率、生活质量却无明显改善。该研究小组认为不应该将 CPAP 用于常规治疗 HF 合并 CSR,建议先用 1 个月的

CPAP 治疗,如果能显著降低 AHI 则继续用,否则不用。

4.4 伺服通气治疗

伺服通气(adaptive servoventilation, ASV)是一种新的治疗 CSR 的方法,它可以根据每次呼吸的分析结果自动改变压力支持,以消除 CSR 产生的过度通气。Gür 等^[21]等研究发现,ASV 治疗可显著改善 HF 合并 CSR 患者的 PaO_2 和 SaPO_2 ,降低脑钠肽、去甲肾上腺素和肾上腺素水平,但仍然高于正常水平。Randerath 等^[22]发现 ASV 治疗可以有效改善心衰或者无 HF 患者的 CSA 和 OSA。

4.5 心房起搏治疗

Garrigue 等^[23]首次研究心脏起搏对 CSR 或 OSR 患者的影响,他们发现心脏起搏治疗可降低 50% 的 AHI,其机制可能是治疗提高了心输出量,减轻了肺充血,因此降低了过度通气和 CSA。心房起搏用于治疗 HF 合并 OSA 患者时,并不能改善气道开放和呼吸功能。Shalaby 等^[24]把 14 名中-重度 SDB 患者随机分成 3 组,分别使用高于睡眠时心率 50, 10, 20 次/min 的驱动节律进行测试,结果发现,周期性心率紊乱随着心房超速驱动的频率增大而进行性消失,但是不能减轻 AHI。该治疗方法有待进一步研究。

4.6 手术和心脏移植

瓣膜置换或修复手术可通过改善心功能而减少 CSA 的严重程度。Rubin 等^[25]报道一例患者行二尖瓣成形术后,睡眠状况、白天嗜睡、呼吸暂停和疲倦均有显著改善,术后两个月睡眠检查,发现原先存在的睡眠呼吸紊乱也消失殆尽。Abe 等^[26]研究了 74 例 HF 合并 CSR 的患者,在接受瓣膜修补手术后肺血管楔压、肺动脉压、CSA-AHI 显著好转,但是 OSA-AHI 无好转。

心脏移植可改善严重 HF 患者的 CSR。Mansfield 等^[27]观察 22 例接受心脏移植手术的严重 CHF 患者,有 17 例存在 CSA,术后严重程度显著减轻,但并未完全消除。后来回访的 13 人中有 4 人呼吸紊乱形式由 CSR 转变为 OSA,3 人 CSR 仍然存在。这表明长期 CSR 可能导致中枢神经系统的永久性损害,这种损害在心脏移植后也不能逆转。

5 小 结

HF 患者的 CSR 对患者无论是近期还是远期都有很大影响。周期性过度通气/低通气会激发血压、心率、潮气量等的波动,这会使本身已经不堪重负的心血管系统更加不稳定,由此会加快 HF 进展,增

加死亡率。临床医师应该充分重视 HF 患者合并的 CSR 或其他的 SDB, 使患者得到及时诊断和合理治疗。

【参考文献】

- [1] Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat[J]. Dublin Hosp Reports, 1918, 2: 216-223.
- [2] Oldenburg O, Lamp B, Faber L, *et al.* Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(3): 251-257.
- [3] Ferrier K, Campbell A, Yee B, *et al.* Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure[J]. Chest, 2005, 128(4): 2116-2122.
- [4] Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, *et al.* Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(4): 1101-1106.
- [5] Brack T, Thuer I, Clarenbach CF, *et al.* Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality[J]. Chest, 2007, 132(5): 1463-1471.
- [6] Cherniack NS, Longobardo G, Evangelista CJ. Causes of Cheyne-Stokes respiration[J]. Neurocrit Care, 2005, 3(3): 271-279.
- [7] Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, *et al.* Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences[J]. Clinics, 2005, 60(4): 333-344.
- [8] AlDabal L, BaHammam AS. Cheyne-Stokes in patients with heart failure[J]. Lung, 2010, 188(1): 5-14.
- [9] Niemand D, Martinell S, Arvidsson S, *et al.* Adenosine in the inhibition of diazepam sedation by aminophylline[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1986, 30(7): 493-495.
- [10] Pesek CA, Cooley R, Narkiewicz K, *et al.* Theophylline therapy for near-fatal Cheyne-Stokes respiration. A case report[J]. Ann Intern Med, 1999, 130(5): 427-430.
- [11] Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, *et al.* Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure[J]. N Engl J Med, 1996, 335(8): 562-567.
- [12] Huerta C, Lanes SF, Garcia Rodriguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias[J]. Epidemiology, 2005, 16(3): 360-366.
- [13] Sasayama S, Izumi T, Seino Y, *et al.* Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration[J]. Circ J, 2006, 70(1): 1-7.
- [14] Brostrom A, Hubbert L, Jakobsson P, *et al.* Effects of long-term nocturnal oxygen treatment in patients with severe heart failure[J]. J Cardiovasc Nurs, 2005, 20(6): 385-396.
- [15] Andreas S, Weidel K, Hagenah G, *et al.* Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide[J]. Eur Respir J, 1998, 12(2): 414-419.
- [16] Krachman SL, Crocetti J, Berger TJ, *et al.* Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen body stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure[J]. Chest, 2003, 123(1): 59-66.
- [17] Kasai T, Narui K, Dohi T, *et al.* Efficacy of nasal bi-level positive airway pressure in congestive heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration and central sleep apnea[J]. Circ J, 2005, 69(8): 913-921.
- [18] Dohi T, Kasai T, Narui K, *et al.* Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure[J]. Circ J, 2008, 72(7): 1100-1105.
- [19] Buckle P, Millar T, Kryger M. The effect of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure[J]. Chest, 1992, 102(1): 31-35.
- [20] Ruttanaumpawan P, Logan AG, Floras JS, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on sleep structure in heart failure patients with central sleep apnea[J]. Sleep, 2009, 32(1): 91-98.
- [21] Gür S, Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, *et al.* Acute effects of adaptive servo-ventilation therapy on neurohormones and Cheyne-Stokes respiration in the patients with heart failure[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2009, 9(3): 206-214.
- [22] Randerath WJ, Galetke W, Stieglitz S, *et al.* Adaptive servo-ventilation in patients with coexisting obstructive sleep apnoea/hypopnoea and Cheyne-Stokes respiration[J]. Sleep Med, 2008, 9(8): 823-830.
- [23] Garrigue S, Bordier P, Jais P, *et al.* Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome[J]. N Engl J Med, 2002, 346(6): 404-412.
- [24] Shalaby AA, Atwood CW, Hansen C, *et al.* Analysis of interaction of acute atrial overdrive pacing with sleep-related breathing disorder[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(4): 573-578.
- [25] Rubin AE, Gottlieb SH, Gold AR, *et al.* Elimination of central sleep apnoea by mitral valvuloplasty: the role of feedback delay in periodic breathing[J]. Thorax, 2004, 59(2): 174-176.
- [26] Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, *et al.* Valve repair improves central sleep apnea in heart failure patients with valvular heart diseases[J]. Circ J, 2009, 73(11): 2148-2153.
- [27] Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, *et al.* The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea[J]. Chest, 2003, 124(5): 1675-1681.